

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））

気管支喘息に対する喘息死の予防や 自己管理手法の普及に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成27（2015）年5月

<目次>

I. 総括研究報告

気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究

大田 健 1

II. 分担研究報告

1. 成人アトピー型喘息治療管理における

環境アレルゲンモニタリングに基づく環境整備の有用性についての研究

釣木澤尚美 11

2. 呼気一酸化窒素 (FeNO) を用いた気管支喘息管理手法の確立

棟方 充 25

3. 高齢者喘息の病態解明と治療・管理法の確立に関する研究

東田 有智 30

4. 強制オキシレーション法による喘息のクラスター分類に関する研究

檜澤 伸之 34

5. 乳幼児喘息の病態解明と治療法の確立に関する研究

近藤 直実 37

6. 日本における小児期発症気管支喘息のフェノタイプに関する研究

下条 直樹 41

7. 気管支喘息における気道炎症指標を含めた重症度別クラスター解析

—多施設共同研究の結果から—

長瀬 洋之 43

8. 喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究

田中 明彦 51

9. 気管支喘息に関する医療連携システムの活用に関する研究

井上 博雅 55

10. 乳幼児気管支喘息の非侵襲的診断方法に関する研究

—尿中ロイコトリエン E4 について、ならびに乳幼児の喘息予知テスト—

森川 明廣 58

11. 『喘息死ゼロ作戦』の軌跡とその成果に関する研究 『喘息死ゼロ』達成の基盤としての 薬剤師による患者吸入指導體制の確立に関する研究 大林 浩幸	63
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
IV. 主な研究成果物	68

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
総括研究報告書

気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究

研究代表者	大田 健	独立行政法人国立病院機構東京病院 院長
研究分担者	秋山一男	独) 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター院長
	釣木澤尚実	独) 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
	棟方 充	福島県立医科大学呼吸器内科学講座 教授
	東田有智	近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授
	檜澤伸之	筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸器病態医学分野 教授
	近藤直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
	下条直樹	千葉大学大学院医学系研究院小児病態学 教授
	長瀬洋之	帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 准教授
	田中明彦	昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科 講師
	井上博雅	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学 教授
	森川昭廣	社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギーセンター 所長
	大林浩幸	東濃中央クリニック 院長
	中村裕之	金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

研究要旨

気管支喘息は、5～10%の国民が罹患し苦しんでいるアレルギー性呼吸器疾患である。喘息の病態解明と治療に関する進歩は、喘息が慢性の気道炎症を伴い、長期管理を必要とし、抗炎症薬として吸入ステロイドが有効であるということを示した。そして適切な治療の普及と実行をめざす喘息予防・管理ガイドライン(JGL)が1993年以来改訂を重ねながら発刊されている。厚生労働省ではプロジェクト研究という位置付けで、平成18年度から「喘息死ゼロ作戦」の展開に着手し、本研究の申請者は「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を作成し具体的な戦略を提示した。疫学調査によると喘息死は1995年をピークに年次毎に減少している。とくに「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始されたと考えられる2006年には前年の3198人から2778人へと減少し、最新の2013年は1728人まで減少している。しかし、喘息死をさらにゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が必要である。そこで本研究では、気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の普及に資する成果を目指して研究を進め、2年目の成果として以下のような結果を得ている。1) 最新の喘息ガイドライン、JGL2012に続いて発刊されたアレルギー疾患ガイドライン、JAGL2013の内容も含めて「JGLのミニマムエッセンス」を作成する計画に変更し、作成方針を策定している。現在のところ薬物療法とは別に新たに加える項目として、ダニ抗原の環境からの除去的介入が喘息のコントロールを改善することから、環境整備介入を積極的に推奨する予定である。2) 喘息死の90%近くが65歳以上の高齢者であることから、高齢者を含む成人喘息の実態調査を行っている。抑うつ程度が服薬アドヒアランスや喘息コントロールに影響を及ぼすこと、コントロール不良喘息患者は安定喘息患者や健常者と比べてFeNOの日内・週内変動が有意に大きいこと、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン(SA)特異的IgE抗体陽性群は喘息重症度との関連性を認めないことなどが示され、FEV₁、ACT、FeNO、IgEなどが実態調査の指標として重要であることが示された。3) 小児気管支喘息については、呼気性喘鳴1回エピソードでもアレルギー家族歴がある場合は早期

診断できる可能性が示唆され、実態調査の質問票に反映される結果が得られている。さらに尿中ロイコトリエン E4 の測定を行ったところ、非RAウイルス感染喘鳴群が対照群と比較して高値を示し、さらに鑑別診断における有用性が示唆された。4) 治療アドヒアランスの改善策の検討では、ほぼ全ての薬剤師が、患者吸入指導は重要と回答したが、薬剤師自身が正しい吸入方法の仕方の指導を受ける機会は少なく、その指導方法にも統一性が無く、自信を持って患者に吸入指導が行えている薬剤師は少数であり、改めて医薬連携体制の整備と強化の必要性が認識された。5) 各種フェノタイプを想定したクラスター解析(k-means 法)では、アトピーの分類による4群(A群:ダニ・動物抗原感作群、B群:イネ科・樹木など多重抗原感作群、C群:スギ抗原のみ感作群、D群:低感作群)が臨床的に特徴的な4つの喘息フェノタイプに対応することが明らかになった。さらに、小児期発症気管支喘息患者の検討では、気管支喘息発症年齢、末梢血好酸球数、ヤケヒョウヒダニ特異的IgE、コナヒョウヒダニ特異的IgE値、スギ特異的IgE値を用いてクラスター分析(Ward法)を行い、7個のクラスターが得られている。成人と小児それぞれについて、さらに多施設でバイオマーカーを含む共通の指標を選択してデータを集積し、クラスター解析を開始しているが、成人喘息による予備検討では発症年齢、血清総IgE、末梢血好酸球、ACTスコア、%FEV₁、吸入ステロイドと経口ステロイド投与量を指標から3つのクラスターが得られた(Ward法)。本研究班全体で協力して、最終年度にはより詳細に解析し、我が国のデータを示すことが可能となっている。

最終的な成果としては、「JGLのミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」などの文書化を目指している。患者からの検体収集は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、患者の採血は倫理規定に基づいて文書で同意を得た上で実行する。

A. 研究目的

気管支喘息は、5～10%の国民が罹患し苦しんでいるアレルギー性呼吸器疾患である。喘息の病態解明と治療に関する進歩は、喘息が慢性の気道炎症を伴い、長期管理を必要とし、抗炎症薬として吸入ステロイドが有効であるということを示した。そして適切な治療の普及と実行をめざす喘息予防・管理ガイドライン(JGL)が1993年以来改訂を重ねながら発刊されている。厚生労働省ではプロジェクト研究という位置付けで、平成18年度から「喘息死ゼロ作戦」の展開に着手し、本研究の申請者は「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を作成し具体的な戦略を提示した。疫学調査によると喘息死は1995年をピークに年次毎に減少している。とくに「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始されたと考えられる2006年には前年の3198人から2778人へと減少し最新の2013年は1728人まで減少しており、7年間で1050人の減少をみている。しかし、さらに喘息死をゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が

必要である。多数の喘息患者は非専門医であるかかりつけ医の診療を受けている。しかもかかりつけ医にとっては、JGLは実用性に欠けており、その重要な部分をコンパクトにまとめたものが所望されている。そこで本研究では、「JGLのミニマムエッセンス」を作成し、JGLをかかりつけ医が実行しやすくなるようにする。さらに、喘息死の90%近くが65歳以上の高齢者であること、小児での喘息死は一桁まで減少しているがその多くは入院率の改善に乏しい乳幼児であることを背景に、高齢者喘息と乳幼児喘息の実態に関する調査、高齢者喘息の予後改善の鍵と考えられるCOPD併存例への対策、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析などの研究を行う。また長期管理の実行に関するアドヒアランスの向上に資する方策を提示する。このように、喘息の予後を一層改善する上で必要なことが十分に分析・探索され、実行すべきことを明確にすることこそ、実際の医療現場で求められていることであり、本研究は臨床に直結する成

果が得られると期待される。

B. 研究方法

日本アレルギー学会作成の喘息管理・予防ガイドライン(JGL)は、EBMに基づく喘息の治療の指針であり、「喘息死ゼロ作戦」で実行を推奨する治療内容である。しかし多忙な診療の中で非専門であるかかりつけ医にとっては、JGL そのものは実用性に欠けており、JGL の重要な部分をコンパクトにまとめたものが所望されている。そこで、最新版のJGL の内容をかかりつけ医が実行できるように、必須項目を必要最小限にまとめた「JGL のミニマムエッセンス」を作成する(大田、長瀬)。また、喘息死の中で 65 歳以上の高齢者が 90%近くを占めるという事実を踏まえて、高齢者を含む喘息の実態を調査するための調査表を作成し、クラスター解析に資する内容で集積する(本研究班の全内科医)。同様に 6 歳以上の小児喘息患者を対象に小児気管支喘息の実態を調査するための調査表を成人喘息との共通性も保ちながら作成し、クラスター解析に資する内容で集積する(近藤、下条、森川)。また、成人アトピー型喘息治療管理における環境アレルゲンモニタリングに基づく環境整備の有用性についての検討から、薬物療法とともに環境整備の有用性についても、Der 1 量を高感度蛍光 ELISA 法を用いて測定して防ダニシートと布団用掃除機ノズルの使用による環境整備をモニターして検討した(釣木澤、秋山)。さらに、小児での喘息死は一桁まで減少しているが、その多くは入院率の改善に乏しい乳幼児であることを考慮して、乳幼児喘息の早期診断のための質問票の作成、および乳幼児喘息そのものの軽快、治癒を目指した治療法の確立につき試案を作成し、その治療法を実践して評価する(近藤)。調査に際しては遺伝的な検索を視野に入れ、文書で同意が得られれば三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って、成人、小児にかかわらず採血して DNA を分離し保存する(班員全員)。作成する調査表には、呼気 NO (FeNO)は成人と小児の両方で施行し、成人では強制オキシレーション試験(FOT)も原則として加える(長瀬、秋山、東

田、田中、檜澤、棟方、大田)。実態調査の結果をみるまでもなく、高齢者では治療アドヒアランスの改善策が重要であることから、吸入手技の評価や疾患・薬剤に関する認識度、処方率、その臨床的指標として身体活動量と QOL などを評価する(東田)。そして調査結果を踏まえて、治療アドヒアランスを改善する方策とその実行計画について立案する(田中、長瀬、秋山、東田、大田)。また得られた成人と小児の実態調査結果を用いて、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析を行う(長瀬、下条、檜澤、棟方、近藤、大田)。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守して遂行し、各施設の倫理委員会の承認を得て実行する。研究対象者に対する不利益、危険性を排除し、研究対象者からは同意を得た。遺伝的な検索においては、三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って、成人、小児にかかわらず文書で同意を得て採血して DNA を分離し実行する。

C. 研究結果

1. 「JGL のミニマムエッセンス」の作成に向けた研究

平成 24 年 11 月 29 日に発刊された新しい JGL2012 における改訂および 2013 年作成の「アレルギー総合ガイドライン」(JAGL2013)の要点を踏まえて、JGL2009 ですでに作成されている「JGL のミニマムエッセンス」を高い実用性を念頭にして改訂している(大田、長瀬)。

2. 高齢者を含む成人喘息の実態調査に関する研究

FEV₁の低下には 70 ml 以下(急速進行型)もしくは 30 ml 以上(通常型)の 2 種類が認められるが、年齢による影響は認められずコントロール状態に依存していた。そして、抑うつ状態が高齢者喘息の服薬アドヒアランスや喘息コントロールに影響を及ぼすという結果が得られた。疾患・薬剤に関する認識度調査の結果は、「疾患について」分かる:44%、「薬剤名・薬効について」分かる:14%、「吸入薬の用法・用量について」分かる:84%、

継続治療の必要性について」分かる：96%で、疾患や薬剤への理解は不十分であるが、治療の継続の理解度は高かった。吸入手技を評価すると、「吸入前の息吐き」ができていない患者は、DPI 製剤使用者で 52%、pMDI 製剤使用者で 55%と高かった。「DPI 製剤を強く深くスーッと吸う」の出来ていない患者は 24%、「pMDI 製剤を深くゆっくり吸う」の出来ていない患者は 35%であった。さらに、「吸入後の息止め」の出来ていない患者は、DPI 製剤使用者で 32%、pMDI 製剤使用者で 55%であった。吸入後のうがいは、ほぼ 90%以上の患者でできていた。服薬率は、約半数の患者が 80%以上であった。吸入手技すべてのチェック項目の出来不出来を点数化し、各指標との相関関係を検討したところ、服薬率と身体活動量には相関関係が示唆されたが、QOL 評価とは、有意な相関を認めなかった(東田)。

呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の測定に関しては、喘息コントロールテスト (ACT)による喘息評価がよくても (ACT \geq 20) FeNO が高値 (FeNO \geq 40) だと過去 1 年間の喘息頻度が多いことがわかった。また、治療終了または自己中断直前の FeNO 値が高いとその後の再受診率が高いことが判明した。したがって、治療により自覚症状が改善しても気道炎症が残存している患者は、将来喘息発作を起こす可能性が高いことが示唆された。ハンディーな小型 FeNO 測定器 (NObreath®) を用いて昨年度に続き在宅で測定したところ、FeNO 値にも PEF 値と同様に日内変動があり、健常者でも朝の FeNO がより高いという日内変動があり、喘息患者の日内変動は治療 2 週間後に小さくなる傾向を示し (p=0.05)、FeNO 日内変動は喘息コントロール指標として有用である可能性が示唆された (棟方)。

患者背景因子の中で重症度と関連性が認められたのは女性とペット飼育であった。また、スギ花粉症のない患者とペットを飼育している患者では、経時的な IgE 値の変化 (Δ IgE) が対象群と比較し有意に高い傾向を示した。さらに黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体 (SE-IgE) を測定すると SEA-IgE 陽性の喘息患者群は陰性患者群と比較して重症度が高い可能性を示した(田中)。

アレルギー性鼻炎は我が国の全国調査で成人喘息の 67.5%に合併し、しかも喘息の悪化因子であることが報告されていることから、アレルギー性鼻炎合併例におけるペリオスチンの測定値を解析し、鼻閉を有する鼻炎合併喘息で高値を示すことから、ペリオスチンの上下気道双方の病態への関与が示唆された(長瀬)。

以上の結果から、FeNO、IgE、SEA-IgE、ペリオスチンなどが実態調査に加える指標として有用であることが示された。

さらに成人アトピー型喘息治療管理における環境アレルゲンモニタリングに基づく環境整備には、防ダニシーツの使用が寝具、寝室の Der 1 量を減少させるためには必須であることが確認され、寝具への掃除機掛け、水拭きを含めた環境整備の継続には患者教育が重要であることが示された。そして、成人喘息においてダニアレルゲンモニタリングは喘息管理を良好にすることが示された(釣木澤、秋山)。

3.小児気管支喘息の実態調査に関する研究

乳幼児喘息の早期診断のためには、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー”および“家族の喘息歴”が重要項目であった(近藤)。間欠型喘息群では、尿中ロイコトリエン量が Iepisode-A 群 (β 刺激薬非改善群、で 1 回の喘鳴のエピソードがあり、RS ウイルス陰性かつ家族歴で喘息・アトピー性皮膚炎、花粉症またはアレルギー性鼻炎がある患者)や対照群に比して有意に低値であった。喘息予知テスト (性別、年齢、最近 12 ヶ月での風邪をひかない状態での喘鳴および喘鳴回数と日常生活への影響、息切れ、咳き込み、アレルゲンとの接触による喘鳴や咳の誘発、湿疹、両親の既往歴などを含む)で得られる喘息予測点数を喘息発症と非発症群で比較すると喘息発症群で点数が優位に高値を示し、喘息を発症することを予知する上で有用であることが示唆された(森川)。

早期診断とともに乳幼児喘息の軽快、治癒を目指して、抗炎症薬等に加えて Th1/Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコールを作成して検討した。その結果、Th1/Th2 バランス

を是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬によって、制御性 T 細胞 (regulatory T cells; Treg) の重要な指標である Treg の比率と Th1/Th2 比率が増加傾向をした。Treg の比率は、アレルゲン免疫療法による生体の免疫系の改善の一つの重要な指標とされていることから、今回の成績は重要な意味を持つ。Th1/Th2 バランスの是正が示されると共に、アレルギー改善への方向が示唆された (近藤)。

4. 治療アドヒアランスへの改善策の検討

一部専門医療機関と薬剤師との間で運用してきた「吸入薬に関する『服薬情報提供書』」は情報共有、教育の実効性向上に有用であることを報告してきた。従来、このシステムの中での「服薬情報提供書」は[処方医(専門医)→薬剤師→処方医]の往復書簡として運用してきたが、これを[薬剤師→処方医(非専門医)]に向けて発信することで、喘息治療に関する情報、教育を非専門一般医に拡大することを目指した。今年度、一部の協力薬剤師から試験的に開始されたこのシステムを発信した薬剤師、受信した処方医それぞれの立場から評価した。薬剤師からの評価では指導ツールおよび情報提供ツールとして4高評価が得られた。また、服薬指導時間は92%が2~10分の範囲にあり「提供書」の使用により半数が「時間が長くなった」と回答したが、おおむね好意的に受け入れられていた。処方医からの評価では、「提供書」を確認した処方医は半数を超え、提供された情報の評価は「診療の参考になる」、「処方変更の同期になる」など概ね良好な評価であった。ただし、吸入手技やアドヒアランスに関して更なる情報が求められており、積極的な広報活動が求められていた。医療連携の拡大に非専門医、薬剤師間の情報共有が有用である可能性がある(井上、大田)。

5. 各種フェノタイプを想定したクラスター解析に関する研究

対象は、当研究班に参加している成人喘息診療施設の外来患者657例で、患者背景、併存症、呼吸機能検査、治療内容、喘息コントロールテスト(ACT)、気道炎症指標、強制オキシレーション法を検討した。患者背景(平

均値について記載する)は、年齢58.1才、男性/女性:62/38%、喫煙歴(Never/Ex/Current):59.7/34.7/5.6%、アトピー型/非アトピー型:55.1/44.9%、BMI:23.5、発症様態(小児発症持越/小児発症再燃/成人発症):11.3/11.7/77.0%、罹患年数:18.2年、併存症:アレルギー性鼻炎68.2%、胃食道逆流34.7%、副鼻腔炎32.4%、アスピリン過敏症7.5%、COPD6.2%、精神疾患6.5%、睡眠時無呼吸1.7%。治療については、治療ステップ(1/2/3/4):5.3/22.0/44.0/28.7%、吸入ステロイド用量:552 μ g/日(FP相当)、コントロール状態は、FEV₁/FVC:72.3%、%FEV₁:89.4%、ACT22.0点、ACT20点未満/20~24点/25点:18.8/46.3/34.9%、治療下での重症度は、軽症間欠型/軽症持続型/中等症持続型/重症持続型:5.4/16.4/36.0/42.3%。炎症の指標は、FeNO33.4ppb、総IgE値491.2IU/ml、ペリオスチン100.3pg/ml、TGF- β 39.0ng/ml、末梢血好酸球比率4.56%、末梢血好酸球数290.1/ μ l。治療下での重症持続型の特徴をまとめると、%FEV₁低値(88.2%)、R5高値(気道抵抗:7.72)、X5低値(リアクタンス:-0.95)であり、背景として罹患年数長期(20.7年)、BMI高値(24.2)、IgE高値(563IU/ml)という特徴があった(長瀬、秋山、東田、田中、檜澤、棟方、大田)。

FOTで計測される4項目(呼吸抵抗R5、R20、共振周波数までのリアクタンスの積分ALX、共振周波数Fres)を用いた72名でのクラスター解析(Ward法)では、呼吸器システムの弾力性や慣性に関わる指標の呼吸リアクタンス(Xrs)と粘性抵抗の和である呼吸抵抗(Rrs)のそれぞれの高低により4つの喘息群に分類された(A群:高Xrs、低Rrs、B群:低Xrs、高Rrs、C群:低Xrs、低Rrs、D群:高Xrs、高Rrs)。Xrs、Rrsのいずれもが高値を示すクラスターD群は最も呼吸機能が低下し、さらに末梢気道の換気不均等を反映するとされるR5-R20値が最も高い値を示した。一方、特にXrsが高く、Rrsが正常のクラスターA群においても1秒率低下、高い重症度、非アトピー、小さい気道可逆性などの重症喘息としての特徴が認められた。Xrsが正常、

Rrsが高いクラスターB群では1秒率が正常、低い重症度、大きい可逆性、若年発症アトピー型や肥満といった特徴が認められた。罹病期間はA群で平均27.5年、B群で15年と有意にA群で長かった。FOTによって得られたRrsとXrsを用いることにより、喘息は肺機能や重症度、アトピーの頻度が異なる4つのクラスターに分類された。喘息分子病態の多様性がFOTに反映されている可能性がある(檜澤)。

6才以上の小児期発症気管支喘息患者67名(男性46名、女性21名、年齢6才・21才)を対象に、年齢、性別、家族歴、肥満の有無、ペットの飼育歴、他のアレルギー疾患の合併、末梢血好酸球数、血清総IgE、15項目の吸入抗原特異的IgE、呼吸機能、FeNO、治療ステップ、治療コントロール状態などおよそ60項目の調査データを用いたクラスター分析(Ward法)を行い2つのクラスターを得た。クラスター2はクラスター1と比較して、有意に男児が多くアトピー性皮膚炎の合併が多く、家族歴では父親の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎が多かった。また、末梢血好酸球数が多く、血清総IgE値、吸入抗原特異的IgE、呼気NO濃度が高かった。一方、クラスター間で年齢、発症年齢、肥満の有無、呼吸機能、治療ステップ、治療コントロール状態に差は認めなかった。クラスターの判別は、男児では血清総IgE値が1080以上の場合は100%がクラスター2であり、血清総IgE値が1080未満の場合は76%がクラスター1であった。一方、女児では血清総IgE値が2125以上の場合は100%がクラスター2であり、血清総IgE値が2125未満の場合は94%がクラスター1であった(下条)。

D. 考察

「JGLのミニマムエッセンス」の作成に向けた研究では、JGL2012とJAGL2013の内容を踏まえて、JGL2009ですでに作成されている「JGLのミニマムエッセンス」を改訂し発刊する。配布は日本医師会の協力で行いたいと考えており、その評価は発刊後の次年度に行う。高齢喘息患者は、喘息という疾患をある程度認識し、薬剤名や薬効は分からないが、

吸入ステロイド薬の用法用量を守り、継続する必要性を理解しているという実態が判明した。しかしながら、患者にデモ器を用いて吸入手技を実演してもらったところ、「吸入前の息吐き」、「DPI製剤で強く深くスーッと吸う」、「pMDI製剤で深くゆっくり吸う」、「吸入後の息止め」の出来ていない患者の割合が多かった。過去に吸入指導を受けていても正しい方法で吸入薬を使用していない患者がいるため、日常診療においては、ときどき患者の吸入手技を確認し、もし出来ていなければ再指導することが必要であると考えられた。治療により自覚症状が改善してもFeNOが高値(FeNO \geq 40)で気道炎症が残存する患者は、将来喘息発作を起こす可能性が高いことが示唆された。健常者のFeNO値にも日内変動があることがわかったことは新規性にとんだ結果であった。未治療喘息患者において治療介入前後におけるFeNO値とPEF値(実測値・日内変動)の変化を検討した結果、FeNOに関しては実測値よりも日内変動が、PEFに関しては日内変動よりも実測値の方がより治療効果を反映する指標であることが示された。今後、どの程度の変動が良好な喘息コントロールを得るためのcutoff値であるか検討することで、その有用性について検討することが課題となる。IgEに関しては、ペットの飼育が Δ IgEを上昇させることが証明された。ペット飼育は重症度とも関連性が示されており、IgEと喘息重症度を考える上で重要な因子であると考えられる。SE-IgEを有する患者群では、男性、アトピー性皮膚炎に罹患している患者、ペットの保有者が多く認められ、これらより、SE-IgEの存在は環境因子特にアトピーを誘導するダニ抗原に強く影響を受ける可能性が示唆された。本研究では、SEA-IgEが喘息のコントロールに影響を及ぼすことが証明された。これはSEB-IgEがコントロールに影響を及ぼすアトピー性皮膚炎と異なる点であり、喘息においては世界で初めての報告となった。ペリオスチンは、鼻閉を有する鼻炎合併喘息で高値であり、上下気道双方の病態への関与が示唆された。昨年度の検討では、鼻閉を有する鼻炎合併喘息では喘息症状が重いことから、鼻閉喘息例におけ

る病態マーカーや治療標的としてのペリオスチンの位置づけを追求する意義があると考えられる。今年度の研究結果からFeNO、IgEに加えてSEA-IgEやペリオスチンなどが喘息を評価する臨床的指標として有用であることが示された。臨床的指標についての検討は、喘息患者におけるコントロール状態と増悪の予知に有用な指標を明らかにし、自己管理の方法確立に寄与するものである。

小児気管支喘息に関する研究では、乳幼児喘息の早期診断のためには、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー”および“家族の喘息歴”が重要項目であったが、さらに喘息予知テストと尿中ロイコトリエン量を加えることにより早期診断の精度が一層上がる可能性が示唆される結果であり、今後の検討により確証が得られるものと考えられる。これら成人および乳幼児を対象とする臨床研究の成果の集約は、喘息患者の実態調査における適切な調査指標を選択する上で重要な資料となるだけでなく、フェノタイプおよびクラスター解析に関連する基礎資料としても有用であり、将来にわたってさらにデータを集積することが必要である。

本研究班では、吸入療法を中心に問題点の分析とその解決策について検討を重ねている。これまでの結果、薬剤師との医薬連携を介した治療への介入が有効であることが示唆されており、その具体策として「服薬情報提供書」を利用した「喘息/COPD医薬連携教育プログラム」が提案され「吸入薬に関する『服薬情報提供書』」は情報共有、教育の実効性向上に有用であることが明らかになった。従来、このシステムの中での「服薬情報提供書」は【処方医（専門医）→薬剤師→処方医】の往復書簡として運用してきたが、これを【薬剤師→処方医（非専門医）】に向けて発信することで、喘息治療に関する情報、教育を非専門一般医に拡大することを目指した。その結果、医療連携のさらなる拡大に非専門医、薬剤師間の情報共有が有用であることが示され、今後さらに連携システムを普及させることがアドヒアランスの改善に資するものと考えられる。

本研究の創造性を担保する各種フェノタイプを想定したクラスター解析に関する研究は、

倫理的な手続きを終えて参加施設全体で症例の集積が終了し、全体としてのクラスター解析が進められている。対象症例全例で炎症の指標として、FeNO、総IgE値、ペリオスチン、TGF- β 、末梢血好酸球比率、末梢血好酸球数を取り上げ、呼吸機能の項目にFOTを含めている点はこれまでの海外を含めた研究ではみられておらず、独創的であり新たな知見を得ることが期待される。個別には、FOTに焦点を絞った解析結果として、呼吸器システムの弾力性や慣性に関わる指標の呼吸リアクタンス (Xrs) と粘性抵抗の和である呼吸抵抗 (Rrs) のそれぞれの高低により4つの喘息群が得られ、さらに対象症例数を増やして得られた4群の喘息の臨床的特徴や病態の違いをより明確にすることで、FOT測定の臨床的意義を明らかにできると考えられる。可能性が示された。また小児では、治療コントロール状態と呼吸機能の違いを認めないにも関わらず、呼気NO濃度に違いを認める2つのクラスターが得られ、コントロール状態や呼吸機能などの表現型は同一だが、アトピー素因や気道の好酸球性炎症などの病態が異なる2つのエンドタイプがあることが示唆された。班全体で得られた症例のクラスター解析の結果も含めて、本研究班の成果は、我が国の喘息に関するフェノタイプおよびエンドタイプの研究分野に大きく貢献することが期待される。

E. 結論

1) 達成度について

3年間の成果は、班全体としては計画通りに「JGLのミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」という文書の作成により集大成され、計画のほぼ100%に到達していると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的には、重症喘息の個別化治療につながる病態解明とクラスター解析として、我が国ではじめて行われた横断的な試験として位置付けられる。また国際的には、対象症例全

例で炎症の指標として、FeNO、総 IgE 値、ペリオスチン、TGF- β 、末梢血好酸球比率、末梢血好酸球数を取り上げ、呼吸機能の項目に FOT を含めている点はこれまでの海外を含めた研究ではみられておらず、独創的であり新たな知見を得ることが期待される。我が国で中心的な役割を演じている喘息の専門家から構成される研究班の成果は、通常の施設では得られないものであり、

我が国における気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に大いに貢献することが期待できる。

3) 今後の展望について

クラスター解析の結果により重症喘息のフェノタイプを規定する因子が提示されるが、その結果を臨床に反映させるためには、個別化治療という概念を導入した治療に関する探索が課題となる。すなわち本研究班の成果は、さらに translational research の側面からの研究として寄与するための研究課題が新たに明らかとなっている。そして、同時に喘息の診療で引き続き問題となる重症喘息に対してより良い治療戦略を確立するための研究を進める段階に到達していると考えられる。

4) 研究内容の効率性について

症例の集積により研究を進めていくためには十分な時間を要するが、研究班の構成が喘息患者を専門的に診察している施設からなっていることから、効率性は良好であったと考えられる。研究費の総額を考慮しても、各施設の設備が十分出ることから、研究費が研究そのものに有効に使用され、高レベルの内容の研究が実行できていると考えられる。

5) 総括

喘息死は 2012 年に 1874 人、そして 2013 年には 1728 人まで減少しているが、さらに喘息死をゼロに近づけるためには、より有効な対策が必要である。これまでの喘息死の減少には喘息のガイドライン(JGL)の普及と実行が役割を演じていることに疑いはなく、本研究班の役割も反映されているものと推察される。本研究では、最新の JGL に沿った治療をかかりつけ医が実行しやすくなるように「JGL のミニマムエッセンス」を作成している。さらに、喘息死の 90%近くが 65 歳以上

の高齢者であること、小児では乳幼児の予後が不良であることを考慮し、高齢者喘息と乳幼児喘息を含めて、喘息患者の実態に関する調査、高齢者喘息の COPD 併存例への対策、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析などの研究を計画し実行してきた。最終年度となる 3 年目の平成 26 年度としては、研究計画の遂行に向けて、各研究分担者がこれまでの研究の経歴と実績を生かしながら昨年度に続いて成果を上げつつある状況にある。とくに初年度から計画しながら実行に時間を要する内容であった、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析の研究が、種々の指標を揃えた症例の集積が完了し、研究期間内に解析結果が得られる状態になっていることは、本研究班の成功を意味するものであり大きな成果であることを強調したい。ただし、さらに本研究班の目指すことを完成するにはさらに検討を要することも事実である。

最終的には、「JGL のミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」などを文書化し本研究班の成果とする。これら一連の成果は、JGL に基づく治療の普及と実行に貢献し、自己管理法の確立、喘息死ゼロ作戦の推進、フェノタイプによる個別化医療の実現などを通じて、個人の負担のみでなく国の負担をも軽減し、現在の医療行政に求められている医療経済の視点からも満足できる喘息の医療体制の確立に資することが期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka Y, Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N, Ohara K, Nagase H, Ohta K. Allergy to Formaldehyde-Basophil Histamine-Release Test Is Useful for Diagnosis, *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 27-29
- 2) Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N,

- Nagase H, Ohta K. Suppression of human basophil desensitization by acetylsalicylic acid. *Allergol Int* 2014; 63(1): 127-128
- 3)大田健. 新規気管支喘息治療薬 レルベア®エリプタ®. 診断と治療 2014;102(9): 1421-1426
 - 4)大田健. 特集 高齢者の気管支喘息—若年・高齢者発症との違い— 気管支喘息. 日本胸部臨床 2014; 73(8): 886-896
 - 5)小泉佑太, 新井秀宜, 長瀬洋之, 加納誠也, 立澤直子, 佐川俊世, 山口正雄, 大田健. パンに含まれる亜麻の実を原因としてアナフィラキシーを発症した 1 例. *アレルギー* 2014;63(7): 945-950
 - 6)大田健. 喘息に影響する種々の側面とその課題をめぐって. *PROGRESS IN MEDICINE* 2014; 34(6): 7-8
 - 7)大田健. 気管支喘息を合併した COPD にどう対処するか. *Medical Practice* 2014; 31(4): 589-594
 - 8)大田健. 気管支喘息の natural history. *呼吸と循環* 2014; 62(4): 356-362
 - 9)大田健. ガイドラインに沿った実地診療のポイントとテクニック 『気管支喘息を合併した COPD にどう対処するか』 . *Medical Practice* 2014; 31 (4): 589-594
 - 10)吉村千恵, 百瀬泰行, 堀江健夫, 駒瀬裕子, 新実彰男, 土橋邦生, 藤本圭作, 東田有智, 大田健, 足立満. 吸入療法における病診・病薬連携の現状 ～全国病院調査から～. *アレルギー* 2014; 63(2): 178-186
 - 11)大田健. 治療の進歩 3 —分子標的治療薬— 日本呼吸器学会誌 2014; 3(2): 179-185
 - 12)大田健. 重症喘息の定義、診断、疫学. *アレルギーの臨床*. 2014; 34: 18-21
 - 13)大田健. 難治性喘息に対する生物学的製剤治療 抗 IgE 抗体の有用性と新約展望. *Medical Tribune* 2014; 47(28): 8
- 2.学会発表
- 1)大田健. 喘息治療の変遷と未来～喘息治療のガイドラインを踏まえて～. 第 19 回東京吸入療法研究会. 2014.10. 東京
 - 2)大田健. 最新のガイドラインに沿った喘息の治療戦略. 第 14 回岐阜呼吸フォーラム 2014.10. 岐阜県
 - 3)大田健. 鼻炎合併喘息のメカニズムと疫学調査(SACRA Study)より. 予防医療プレスセミナー. 2014.9. 東京
 - 4)大田健. 喘息 COPD オーバーラップ症候群(ACOS)をめぐって. 第 8 回相模原臨床アレルギーセミナー. 2014.8. 相模原市
 - 5)大田健. 喘息治療の最前線. 第 52 回全国大学保健管理協会 関東甲信越地方部会研究会. 2014.8. 東京都
 - 6)大田健. COPD 診断治療における最近の話題. 南東北 COPD トータルマネジメント講習会. 2014. 宮城県
 - 7)大田健. GINA2012-重症喘息への対応について. GINA World Asthma Day 2014. 2014. Japan
 - 8)Ohta K. Once-Daily Tiotropium Respimat Is Well Tolerated And Efficacious Over 52 Weeks In Japanese Patients With Symptomatic Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids (ICS) ±Long-Acting β 2-Agonist (LABA) : A Randomized, Double -Blind, Placebo-Controlled Study. American Thoracic Society International Conference 2014.5 San Diego, USA
 - 9)Ohta K. The Relationship Between The Type And Numbers Of Rhinitis Symptoms And Asthma Control. American Thoracic Society International Conference 2014.5 San Diego, USA
 - 10)大田健. 生物学的製剤がもたらした喘息の新たな治療戦略. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都
 - 11)大田健. ホルマリンを原因として歯根治療後に発疹を生じた 1 例. 第 26 回日本

アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都

- 12)大田健. 染毛剤によりアナフィラキシーショックを呈した1例. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都
- 13)大田健. 平成24年度以降に検査を行ったアナフィラキシー等の成人130症例のまとめ. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都
- 14)大田健. アレルギー疾患の新しい治療
気管支喘息の吸入療法第20回アレルギー週間記念企画中央講演会. 2014.5. 東京
- 15)長瀬洋之、杉本直也、高橋美圭、小泉佑太、田中祐輔、中瀬裕子、田宮浩之、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、新井秀宜、山口正雄、横山直之、大田健. 強制オシレーション指標と動脈硬化指標との関連. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.4. 大阪
- 16)山口正雄、田中祐輔、中瀬裕子、杉本直也、高橋美圭、小泉佑太、田宮浩之、小島康弘、吉原久直、鈴木真穂、倉持美知雄、新井秀宜、長瀬洋之、大田健. 低分子抗原によるヒト好塩基球活性化に対して、抗原の蛋白結合性が及ぼす影響の解析. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.4. 大阪
- 17)赤司俊介、松井弘稔、斎藤美奈子、赤羽朋博、小林宏一、門田宰、大島信治、廣瀬敬、赤川志のぶ、大田健. 陳旧性肺結核患者における強制オシレーション法の有用性について. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.4. 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

成人アトピー型喘息治療管理における環境アレルゲンモニタリングに基づく
環境整備の有用性についての研究

研究分担者 釣木澤尚実 独立行政法人国立病院機構相模原病院アレルギー科
研究協力者 齋藤明美、押方智也子、安枝 浩、秋山一男

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、成人喘息の治療・管理についてはICSを含めた薬物治療介入が重要ではあるが、環境中アレルゲンの回避はその前提として考慮すべき問題である。当センターではこれまでの基礎研究からダニアレルゲン（Der 1）定量について比色法を蛍光法に改良し、二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更することでDer 1量が1pg/mlまで測定可能な高感度蛍光ELISA法を確立した。また従来の掃除機法による室内塵採取を、テープ法を用いた皮膚・寝具表面の抗原採集や室内空気中の浮遊堆積塵を採集するシャーレ法によるサンプリングに変更しその有用性を確立した。これらの方法を用いて成人ダニアレルゲン感作喘息を対象とし寝室内、寝具および皮膚のDer 1個人曝露量は喘息重症度や肺機能と関連すること、超極細繊維敷フトン・枕カバー（ミクログード®）を使用し室内環境整備指導を行うことで抗原曝露量が減少し、臨床症状や%PEF値が改善し、環境整備が喘息の管理に有効であることを報告した。本年度は研究1・環境整備介入方法の違いによる環境整備の有用性、研究2・環境整備施行前からDer 1量が低い環境因子の解析、研究3・冬季にDer 1量を減少させることの意義、研究4・環境整備の実施の継続に影響を及ぼす自我状態について検証し、Der 1量が増加した「リバウンド群」と「リバウンドなし群」で比較、研究5・室内環境整備の教育プログラムとしての手引きを作成した。結果、研究1・シーツ介入群において寝具の掃除機掛け施行例は1、2年後の寝具Der 1量が減少、また水拭き施行例では寝室Der 1量が有意に減少したが、非施行例では2年後にDer 1量が増加した。ノズル介入群では寝具の掃除機掛け、水拭き施行例で寝具、寝室のDer 1量が減少傾向であった。研究2・非介入時にDer 1量が低い環境因子として①布団の上げ下げやベッドメイキング時に窓を開放する、②毛布、タオルケットは年に2～3回丸洗いする、③週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける、④床はフローリングである、⑤カーテンは年に2～3回丸洗いする、などが有意に抽出された。研究3・冬季Der 1量が減少すると翌年の秋季の増加率が有意に低いことが明らかとなった。シーツ介入群では寝室のDer 1量の冬季減少率と秋季増加率は正の相関が認められた。症例検討では冬季Der 1量減少が年単位で続けば秋季Der 1量も徐々に減少することが示された。研究4・「リバウンドなし群」ではSGEの自己肯定のへ型、M型、逆N型、右下がり型が多く、「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が有意に高値であった。上記の結果、過去の研究成果をまとめて寝具、寝室のDer 1量が高値である場合は防ダニシーツ使用、環境整備指導を行い、Der 1量が減少しない場合は布団用掃除機ノズルを追加、Der 1量が寝具Der 1量 < 20 ng/m² かつ寝室Der 1量 < 100 ng/m²/week に減少した、中等症以下の重症度の喘息症例ではICSの減量を試みるのが可能である、といった内容をフローチャートにした手引きを作成した。これらの結果から寝具、寝室のDer 1量を減少させるために防ダニシーツの使用は必須であることを再確認した。しかし、シーツ使用后、寝具への掃除機掛け、水拭きを継続しないと寝具、寝室のDer 1量の減少は持

続しないこと、成人において環境整備を継続するモチベーションを維持するための患者教育が必要であることが明らかとなった。成人では生活様式の多様性から環境整備の継続が難しい場合があるが、個人の特性に合わせた環境整備指導を行うことより将来のテーラーメイド医療に貢献し、成人アトピー型喘息の予後を改善させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年の喘息研究の進歩に伴い、ICS(inhaled corticosteroid)が抗炎症薬の第一選択薬であるという認識は一般的になり、ICS治療が普及するにつれ成人喘息の治療・管理が比較的容易になった。しかし、成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、喘息の治療・管理は薬物治療だけではなく、環境中アレルゲンの回避も重要である。これまでに我々は早期治療介入のための指針の策定を目的とするとともに、薬物治療介入を前提とした上での環境調整・整備の指標として、環境中アレルゲンの曝露量をモニタリングする方法を検討している。従来の掃除機法は必ずしも個人曝露量を反映しているとは限らず、ダニアレルゲンは気道や皮膚を介して体内に入るので空気中や皮膚表面のアレルゲン量を測定する必要があり、そのためには ELISA の高感度化が必要である。我々は従来の ELISA 法において比色法を蛍光法に変更し、さらに二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更することでダニアレルゲン (Der 1) 量を 1pg/ml まで測定することが可能な高感度蛍光 ELISA 法を確立した。また空気中のアレルゲンは床面や寝具から空気中に一度浮遊したアレルゲン粒子を堆積塵として採集する方法：シャーレ法 (Petri dish 法) を用いて採取し、Der 1 量を定量する方法を確立した (齋藤明美、他。アレルギー 2012;61:1657-64)。

ダニアレルゲン感作喘息、特に小児では環境中アレルゲンの回避が喘息症状、投薬内容、予後を改善させるという報告があるが成人では十分に検証された報告は少ない。また成人では掃除機法により室内塵を定量したものが多く、皮膚や寝具などの抗原の個人曝露量と対比させた研究は少ないため、環境中アレルゲンの回避が成人喘息の臨床症状や予後を改善させるかどうかについては明確にはされて

いない。我々は高感度蛍光 ELISA 法を応用して、成人ダニ感作喘息患者を対象とし寝室や寝具の環境中アレルゲン曝露量を定量した結果、寝室内、寝具および皮膚の Der 1 個人曝露量は秋に高く、冬に低いこと、喘息重症度や肺機能(ピークフロー; PEF の週内変動)と相関することを明らかにした。また超極細繊維敷フトン・枕カバー (マイクロガード®) を使用し室内環境整備指導を行った介入群はこれらの環境整備、指導を行わず、自然経過を追跡した非介入群と比較して、翌年の同一時期の抗原曝露量が減少し、臨床症状点数が有意に減少し、最低%PEF 値が有意に増加し、環境整備が喘息の管理に有効であることを報告した (Tsurikisawa N, et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:44-53)。さらに合計 32 項目 (64 点満点) の環境整備チェックリストを用いて、環境整備指導と Der 1 量との関係について検証した結果、環境整備点数(合計)は1年後の皮膚 Der 1 量と負の相関を示し、特にダニの発生源を減らすことに関する整備点数が高い症例ほど、皮膚、寝具、寝室の Der 1 量が有意に低いことが明らかとなった。このように環境整備を行うことで、Der 1 量が減少し臨床症状が改善することが明らかになったが、防ダニシーツ使用により寝具、寝室の Der 1 量が減少するのか、環境整備指導により Der 1 量が減少するのかについては十分に検証された研究はない。また一般の日本家屋では Der 1 量は秋季に増加し冬季に減少する傾向があるが、近代的な建築物では気密度が高く、冬季でも Der 1 量が減少しない家屋があること、住居環境や生活様式により環境整備指導を実施しなくても Der 1 量の少ない家庭が存在することなどが明らかになってきたがその詳細は不明である。さらに環境整備を長期的に継続するためのモチベーションをいかに維持するかについての実態については不明である。本年度は研究1・環境整備介入方法の違いによる環境整備の有用

性、研究 2・環境整備施行前から Der 1 量が低い環境因子の解析、研究 3・冬季に Der 1 量を減少させることの意義、研究 4・環境整備の実施の継続に影響を及ぼす自我状態についての検証を行い、さらに室内環境整備の教育プログラムとしての手引きを作成した。

B. 研究方法

研究 1・環境整備介入方法の違いによる環境整備の有効性の検証：2009 年から 2011 年にエントリーした成人ダニアレルゲン感作喘息患者 68 症例を対象として、防ダニシート（超極細繊維フトン・枕カバー：マイクロガード®）を使用する 47 症例（シート介入群）と布団用掃除機ノズル使用する 21 症例（ノズル介入群）に無作為に分類し環境整備指導を実施、介入前、介入 1 年後、2 年後の秋季（8-10 月）に Der 1 量を測定した。寝具への掃除機掛けと水拭きの施行別に、Der 1 量の変化を比較検討した。

寝具表面、皮膚表面アレルゲンはテープ法を用いて、また寝室内のアレルゲンは床面や寝具から空気中に一度浮遊したアレルゲン粒子を堆積塵として採集するシャーレ法（Petri dish 法）を用いて採取した。テープ法では起床時の頸部左右の皮膚および寝具表面 2 箇所にテガダーム TM を貼付し、BSA/PBST、室温、16 時間で抽出、シャーレ法では寝室の床面および床面から高さ約 1m にシャーレを 2 週間静置し、BSA/PBST、室温、2 時間で抽出、それぞれ高感度蛍光 ELISA 法で Der 1 量を測定した。またノズル介入群は基礎研究として布団用掃除機ノズル使用前、直後、2 週間後の寝具の表面アレルゲンをテープ法で採取した。環境整備指導は湿気対策、ダニの発生源を減らす、寝具全般の管理、効率よく合理的な掃除法など、合計 32 項目の室内環境整備指導〔各々の項目について、はい：2 点、いいえ：0 点、どちらともいえない：1 点、合計 64 点満点で評価（表 1・環境整備チェックリスト）〕を行った。

研究 2・環境整備施行前から Der 1 量が低い環境因子の解析：2010-2012 年にエントリーした成人ダニアレルゲン感作喘息患者 105 症例を対象として、防ダニシート未使用の状態

で環境整備指導を行わない非介入の状態年秋季に Der 1 量を測定した。Der 1 量は研究 1 と同様の方法で測定した。寝具 Der 1 量 < 50 ng/m²、寝室 Der 1 量 < 200 ng/m²/week を低曝露群と定義した。秋季 Der 1 量測定後に研究 1 で使用した 32 項目の環境整備チェックリストを用いて自ら行っている環境整備内容と Der 1 量と臨床所見の関係を比較し、多変量解析を用いて寝具、寝室の Der 1 量が低い環境因子を解析した。

研究 3・冬季に Der 1 量を減少させることの意義の検証：2009 年から 2012 年までの秋季と冬季（12-2 月）に Der 1 量を測定することができた成人ダニアレルゲン感作喘息患者 77 例を対象として、非介入時 Der 1 量を測定後、シート介入群、ノズル介入群に分類し、同様な環境整備指導を実施した。秋季から冬季への Der 1 量変化と秋季の Der 1 量の関係を解析して、効果的な環境整備について検証した。

研究 4・環境整備の実施の継続に影響を及ぼす自我状態についての検証：患者自身が環境整備を実施し自己成長エゴグラム（Self Grow-up Egogram ; SGE）に回答した 57 症例を対象とした。シート介入またはノズル介入を行い全症例に環境整備指導を行った。2010 年秋（8-10 月）と 2011、2012 年の秋（8-10 月）の同一時期（1 ヶ月以内）に研究 1 同様に Der 1 量を測定した。2013 年春（4-6 月）に SGE による調査を実施、Der 1 量の変化から介入 1 年後と介入 2 年後を比較し Der 1 量が継続して減少している群をリバウンドなし群、介入 2 年目に抗原量が増加しているリバウンドあり群に分けて SGE の結果を比較した。

エゴグラムは各自我状態である批判的な親の自我状態（Critical Parent ; CP）、大人の自我状態（Adult ; A）、自由な子供の自我状態（Free Child ; FC）、養護な親の自我状態（Nurturing Parent ; NP）、従順な子供の自我状態（Adapted Child ; AC）の点数パターンからへ型：円満パターン（アベレージ）、N 型：献身パターン（ナイチンゲール、逆 N 型：自己主張パターン（ドナルドダック）、V 型：葛藤パターン（ハムレット）、W 型：苦悩パ

ターン（ウェルテル）、M型：明朗パターン（アイドル）、右下がり型：頑固パターン（ボス）に分類した（表2）。

研究5・将来の臨床応用を目指した室内環境整備の教育プログラム（手引き作成）

これまでの種々の研究結果を基にして患者教育用の環境整備プログラムを作成した。

（倫理面への配慮）

以上の研究はヘルシンキ宣言を遵守して遂行し、研究対象者に対する不利益、危険性を排除し、同意を得た。また当院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

研究1・寝具 Der 1 量はシーツ介入群において寝具の掃除機掛け施行例では1、2年後有意に減少した（ $p<0.01$ ）が、非施行例では1年後減少（ $p<0.01$ ）したが2年後には増加し、介入前の Der 1 量と有意差は認めなかった（図1）。寝室（シャーレ 100cm）の Der 1 量はシーツ介入群において水拭き施行例では1、2年後有意に減少した（1年後； $p<0.02$ 、2年後； $p<0.01$ ）が、非施行例では1年後有意に減少（ $p<0.05$ ）したが、2年後には増加し、介入前と有意差を認めなかった（図2）。寝室（床）の Der 1 量は、シーツ介入群において水拭き施行例では1、2年後有意に減少（ $p<0.01$ ）したが、非施行例では1、2年後ともに減少しなかった（図3）。ノズル介入群において寝具の掃除機掛け施行例、寝室の水拭き施行例でそれぞれ寝具、寝室の Der 1 量が減少傾向であったが統計学的有意差は認めなかった（図1-3）。

研究2・過去の基礎検討から寝具 Der 1 量 $<50\text{ ng/m}^2$ 、寝室 Der 1 量 $<200\text{ ng/m}^2/\text{week}$ を低曝露群と定義した。多変量解析の結果、環境整備介入をせずに寝具 Der 1 量 $<50\text{ ng/m}^2$ であることに寄与する因子として①床はフローリングである（ $p<0.01$ ）。②月に1~2回、カバーやシーツの洗濯をしている（ $p<0.05$ ）。③毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.05$ ）。④家具や装飾品を移動して掃除している（ $p<0.05$ ）という因子が抽出された（表3）。同様に寝室 Der 1 量 $<200\text{ ng/m}^2/\text{week}$ を満たす因子として①

週に1回以上、寝具に直接掃除機をかけている（ $p<0.01$ ）。②窓を数回開けて換気している（ $p<0.05$ ）。③押し入れやクローゼットの中に隙間がある（ $p<0.05$ ）。④毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.05$ ）が有意な因子として抽出された（表4）。さらに寝具 Der 1 量 $<50\text{ ng/m}^2$ かつ寝室 Der 1 量 $<200\text{ ng/m}^2/\text{week}$ を満たす因子としては①布団の上げ下げやベッドメイキング時に窓を開放している（ $p<0.01$ ）。②毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.01$ ）。③週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける（ $p<0.01$ ）。④床はフローリングである（ $p<0.05$ ）。⑤カーテンは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.05$ ）が有意な因子として抽出された（表5）。以上の結果から掃除方法や室内環境により環境整備指導前から Der 1 量低曝露群が存在することが明らかとなった。

研究3・冬季を挟んだ前後（翌年秋）の Der 1 量増加率を秋季から冬季にかけての Der 1 量が減少した群と増加した群と比較すると、特に寝具では冬季に Der 1 量が減少すると秋季増加率が有意に低い（ $p<0.01$ ）ことが明らかとなった（図4）。また冬季減少率と秋季増加率との相関では冬季に Der 1 量が減少した症例ほど翌年の秋季の増加率が低いことが明らかである（図5）。具体的な症例を提示する。症例1は冬季に Der 1 量が減少し、その後の秋季、冬季の Der 1 量が徐々に減少している。症例2は冬季に増加し、翌秋はそれに上乗せするかのように Der 1 量が増加し、その後も徐々に増加している（図6）。この結果から一般の日本家屋においては Der 1 量は秋季に増加し冬季に減少する傾向があるが、冬季に Der 1 量が減少しない場合、翌秋に自然増加する Der 1 量が加算されるような形で徐々に増加する傾向があることが明らかになった。一方で冬季の Der 1 量が十分に低下していると翌年以降の秋季の Der 1 量増加も抑制できることが明らかとなり環境整備は Der 1 量が最多になる秋季だけでなく、冬季も十分に行うことが重要であると考えられる。

研究4・介入1年後に Der 1 量が減少、2年後に Der 1 量が増加した「リバウンド群」と、1、2年後も減少した「リバウンドなし群」で

比較した。2群間のDer 1量の経時的变化を示す(図7)。リバウンドの有無別のエゴグラムパターンの比較では「リバウンドなし群」においてSGEの自己肯定型のへ型、M型、逆N型、右下がり型が多く、W型が少なかった(図8)。リバウンドの有無別のエゴグラムの解析では、「リバウンドなし群」で「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が有意に高値であった($p<0.05$) (図9)。この結果から成人喘息患者における環境整備による抗原回避はストレスに対する適応性が高い自我状態にある人に対してより効果的で有効性が高い可能性があること、環境整備の継続にエゴグラムを活用した患者の気づきを促す患者教育が有用である可能性があることが明らかとなった。

研究5・秋季に寝具(マットレス等、使用している全ての寝具)と寝室のDer 1量を測定し、寝具Der 1量 >50 ng/m²または寝室Der 1量 >200 ng/m²/weekである症例は防ダニシーツ使用し、面談による個別環境整備指導を行う。翌秋にDer 1量が減少しない症例はさらに布団用掃除機ノズルを併用し、環境整備指導(特に受診毎に①寝具への掃除機掛けの頻度、②寝室の掃除機掛け頻度、③水拭き頻度)を確認し、再指導する。一方、翌秋のDer 1量が寝具Der 1量 <20 ng/m²かつ寝室Der 1量 <100 ng/m²/weekを満たし、また重症度が中等症以下で無症状期間が6か月以上有する症例においてはICSのStepdownを試みてもよい。上記をフローチャートにまとめた(図10)。

D. 考察

アレルゲン回避が臨床症状を改善すると一般的には考えられているにも関わらず、特定の一つの物理的または化学的対策の利用を支持するエビデンスは非常に少ない。特に成人における鼻炎や喘息に関してはマットレスカバー、高性能粒子空気フィルタを利用するだけの、ダニアレルギーおよびペットアレルギー対策は推奨できないと考えられている。Platts-Millsの総説では90%以上の抗原回避は臨床的に有効であると考えられているが、成人においては生活の多様性や環境整備の継

続による長期的な抗原量の減少が維持できないことによると考えられる。また微量な抗原曝露量を正確に測定する技術的な問題もある。我々の施設では高感度ELISA法を用いることで微量なDer 1量の測定を可能にした。また従来の掃除機法によるサンプリングを簡便なテープ法やシャーレ法による採集方法で抗原の定量性を確立した(齋藤明美、他。アレルギー2012;61:1657-64)。その臨床応用として成人アトピー型喘息を対象とし、ICS治療介入を前提とした上で防ダニシーツ使用および環境整備指導を行うと、非介入群と比較して寝具、寝室のDer 1量が減少し臨床症状が改善し、肺機能(%PEF)が上昇することを明らかにした(Tsurikisawa N, et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:44-53)。

本年度の研究から寝具、寝室のDer 1量を減少させるために防ダニシーツ使用は必須であることを再確認した。しかし、シーツを使用するだけで寝具への掃除機掛け、水拭きを行わないと、翌秋のDer 1量が減少しても翌々秋にはリバウンドし、Der 1量は長期的には減少しない。成人では社会や家庭での役割の違いや生活形態の多様性から環境整備の継続が難しい症例が存在すること、環境整備に対するモチベーションの維持が難しい症例が多いことが明らかになった。成人においても抗原量が減少し、かつ減少した状態が維持できる症例では臨床症状の改善や抗炎症薬であるICSの減量が可能であるが、抗原量がリバウンドする症例も多いため、喘息の管理としての環境整備を推奨する意見が少ないのかもしれない。本年度のエゴグラムの解析ではDer 1量が介入1年後に減少、2年後にも減少してリバウンドしない症例群では自己肯定型のへ型、M型、逆N型、右下がり型が多くW型が少ないこと、「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が高値であることなどが明らかとなり、この結果から成人においては環境の変化による心理的、肉体的負担が増加した際にストレス回避が柔軟にできる症例が環境整備を継続できる可能性が示唆された。これらの情報を基に成人アトピー型喘息患者を対象とした日常臨床においては患者一人ひとりに適した指導を行うこと、環境整備

指導は繰り返し行うこと、環境整備の意識づけを行うことの必要性が明らかになった。また将来の目標が見える環境整備の教育プログラムを普及させ日常臨床に応用することが期待される。

E. 結論

成人アトピー型喘息では環境整備介入によりDer 1曝露量が減少し、継続することで臨床症状が改善する。環境整備において防ダニシーツ・カバーの使用は必須であるが、掃除機掛け前の水拭きや寝具への直接の掃除機掛けなどの環境整備を継続しないとDer 1量の減少は維持できない。

成人では生活形態の多様性から環境整備の継続が難しい場合があるが、エゴグラムの解析から一人ひとり適した指導を行い、環境整備の気づきを促すことが重要であることが明らかとなるとともに環境整備の手引きを日常臨床で応用することで成人喘息における将来のテーラーメイド医療に発展する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Ishiyama M, Mitomi H, Akiyama K. An increase of CD83⁺ dendritic cells *ex vivo* correlates with increased regulatory T cells in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *BMC Immunol.* 2014; 15: 32
- 2) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4: 38
- 3) Oshikata C, Tsurikisawa N, Saito A, Yasueda H, Akiyama K. Occupational asthma from exposure to rye flour in a Japanese baker. *Respirol Case Rep.*

2014; 2: 102-104

- 4) Horiguchi Y, Tsurikisawa N, Harasawa A, Oshikata C, Morita Y, Saitoh H, Saito I, Akiyama K. Detection of pulmonary involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA) with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Allergol Int.* 2014; 63: 121-123
 - 5) Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Diseases; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for occupational allergic diseases 2014. *Allergol Int.* 2014; 63: 421-42
 - 6) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美、秋山一男. 室内環境アレルゲンと対応のコツ. 薬局. 2014; 65: 451-456
 - 7) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美. アレルゲン診断と対応・気管支喘息一思春期・成人. *小児科診療* 2014;10:1281-1289
 - 8) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美. アレルゲン感作と発症一発症・増悪に与える環境整備の効果. *喘息* 2014;27:141-146
- ### 2. 学会発表
- 1) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 粒来崇博, 渡井健太郎, 福原正憲, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 伊藤 潤, 関谷潔史, 前田裕二, 安枝浩, 秋山一男. ダニアレルゲン感作成人喘息患者に対する有益性の高い室内環境整備指導内容の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 2014.4.25-27 大阪
 - 2) 釣木澤尚実、齋藤明美、押方智也子、粒来崇博、渡井健太郎、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、伊藤 潤、関谷潔史、前田裕二、安枝 浩、秋山一男. 室内環境整備

による環境中ダニアレルゲン量回避は成人喘息患者の長期管理薬 ICS の減量を可能にするか？第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5.9-11 京都

3) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 粒来崇博, 渡井健太郎, 林 浩昭, 伊藤 潤, 関谷潔史, 前田裕二, 安枝 浩, 秋山一男。環境中ダニアレルゲンの持続的な低減化に自我状態が及ぼす影響。第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5.9-11 京都

4) 齋藤明美, 釣木澤尚実, 押方智也子, 福富友馬, 安枝 浩, 秋山一男。ダニアレルゲン量を減少させるための環境整備の効果を上げるには。第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5.9-11 京都

5) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 渡辺麻衣子, 長 純一, 石田雅嗣, 小林誠一, 矢内勝, 鎌田洋一, 寺嶋淳, 安枝 浩, 秋山一男。東日本大震災後に仮設住宅に

居住することによって発症したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の一症例。第 45 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2014.6.28-29 福岡

6) 釣木澤尚実, 押方智也子, 渡井健太郎, 福原正憲, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 伊藤 潤, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 齋藤明美, 齋藤博士, 秋山一男。成人喘息の臨床的寛解の基準に対する検討。第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 2014.4.25-27 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表 1・環境整備チェックリスト

寝室・寝具の環境整備 チェックリスト		寝室・寝具の環境整備 チェックリスト	
1	窓を数回開けて換気している	20-1	和式布団
2	湿度対策	21-1	カバーは寝室以外ではずしている
3	押し入れやクローゼットの中に隙間がある	22-1	時々天日干しして、叩いている
4	押し入れやクローゼットの中に除湿剤を使用している	20-2	天日干しした後、寝具に掃除機をかけている
5	植物や水槽、洗濯物、加湿器など水分の発生するものはない	21-2	マットレスをたてかけて風通しをしている
6	発生源を減らす	22-2	マットレスの裏表に掃除機をかけている
7	高密度繊維でできた布団カバーで寝具をつつんでいる	23	ベッドパッドは2~3ヶ月に一度丸洗いしている
8	床はフローリングである	24	窓を開放して掃除している
9	カーペットやジュウタンは使用していない	25	週に1回以上、掃除をしている
10	布製のソファは置いてない	26	高いところから順番に水拭きをしている
11	クッションやぬいぐるみは置いてない	27	掃除機をかける前に床の拭き掃除をしている
12	家具は作りつけである	28	床を化学雑巾やモップなどで乾拭きしている
13	布団の上げ下げやベッドメイキング時に窓を開放している	29	合理的に掃除する
14	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯をしている	30	家具や装飾品を移動して掃除している
15	毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている	31	寝室の掃除に5分以上かけている
16	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかけている	32	カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかけている
17	寝具全般		カーテンは年に2~3回丸洗いしている
18	収納してあった寝具は丸洗いしてから使用している	評価	はい○：2点
19	収納してあった寝具は天日干ししてから使用している		いいえ×：0点
	収納してあった寝具は掃除機をかけてから使用している		どちらとも言えない△：1点

D 和式布団・ベッドはいずれかを選択, 32 項目 64 点満点で評価した